

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-275159  
(P2002-275159A)

(43)公開日 平成14年9月25日(2002.9.25)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
C 0 7 D 213/82		C 0 7 D 213/82	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/437	4 C 0 6 3
31/4439		31/4439	4 C 0 7 2
31/455		31/455	4 C 0 8 6
31/496		31/496	
審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 29 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001-76804(P2001-76804)

(22)出願日 平成13年3月16日(2001.3.16)

(71)出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社  
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72)発明者 篠田 清孝

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産  
業株式会社医薬総合研究所内

(72)発明者 河崎 久

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産  
業株式会社医薬総合研究所内

(74)代理人 100100217

弁理士 大東 輝雄

最終頁に続く

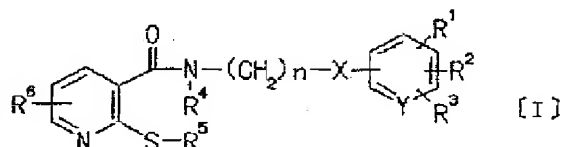
(54)【発明の名称】 H C P阻害剤及びH C P阻害活性を有する化合物

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 造血細胞ホスファターゼ(H C P)阻害作用並びに卓越した血球増多作用を有する化合物、及びそれら化合物を含有してなる医薬組成物、H C P阻害剤及び血球増多剤の提供。

【解決手段】 一般式〔I〕で示される化合物を含有してなる医薬組成物、特にH C P阻害剤及び血球増多剤。

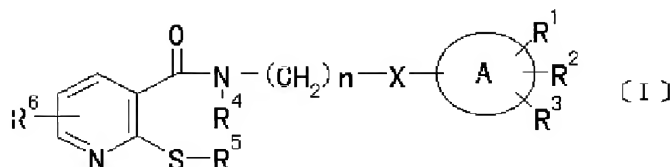
【効果】 失血後の血球増多剤、制癌剤投与後の骨髓抑制回復剤、M D S治療剤、再生不良性貧血治療剤、腎性貧血治療剤及び骨髓、末梢血、臍帯血移植時の血球増多剤として有用である。



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシ基等を表し；R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は水素原子若しくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表すか、又はそれらが一緒になって単結合を表し；R<sup>6</sup>は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基又はアミノ基を表し；Xは酸素原子、単結合又は-CONH-を表し；nは0～4の整数を表す。〕

## 【特許請求の範囲】

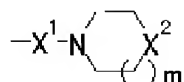
## 【請求項1】 一般式〔I〕



〔式中、環Aは(1) アリール又は(2) ヘテロアリールを表し；R<sup>1</sup>は次の(1)～(6)

(1) 水素原子、(2) 下記A群から選ばれる置換基、(3) -CO-アミノ酸残基、(4)

## 【化2】



＜ここで、X<sup>1</sup>はを表し；

-CO-

-SO<sub>2</sub>-

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-

-S(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-

-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-

-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>- (ここで、kは1～6の整数を表す。)

単結合

X<sup>2</sup>は酸素原子、

CH<sub>2</sub>、

NR<sup>7</sup> [ここで、R<sup>7</sup>は水素原子、

C<sub>1-6</sub>アルキル基、

アミノ基又はヘテロアリール基 (該ヘテロアリール基はハロゲン原子、

C<sub>1-6</sub>アルキル基、

ニトロ基

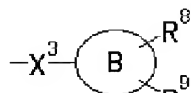
アミノ基

シアノ基

カルボキシ基及び (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) カルボニル基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)を表す。]を表し；mは0～2の整数を表す。>、

(5)

## 【化3】



〔ここで、環Bはアリール又はヘテロアリールを表し、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>はそれぞれ同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、

C<sub>1-6</sub>アルキル基 (該アルキル基はカルボキシ基で置換されてもよい。)、

C<sub>2-6</sub>アルケニル基 (該アルケニル基はカルボキシ基で置換されてもよい。)、

水酸基、

## 【化1】

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

メルカプト基、

C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、

ニトロ基、

アミノ基、

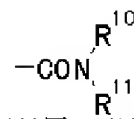
C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、

ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、

カルボキシ基、

(C<sub>1-6</sub>アルコキシ) カルボニル基又は

## 【化4】

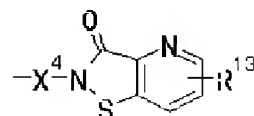


{ここで、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は同一又は異なって水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はR<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>が一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (ここで、pは2～6の整数を表す。)を表す。)を表し；X<sup>3</sup>は

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CONR<sup>12</sup>- (ここで、R<sup>12</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し；rは0～6の整数を表す。)又は単結合を表す。]又は(6)

## 【化5】



〔ここで、R<sup>13</sup>は水素原子、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

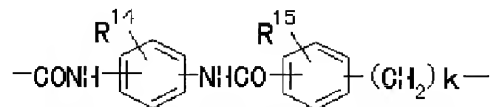
アミノ基、

シアノ基又はカルボキシ基を表し；X<sup>4</sup>は

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-

-NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-

## 【化6】



{ここで、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>はそれぞれ同一又は異なって水素原子、

カルボキシ基又は (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) カルボニル基を表す。} 又は単結合を表し；kは前記と同様の意味を表す。]を表し；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はそれぞれ同一又は異なって

(1) 水素原子又は(2) 下記A群から選ばれる置

換基を表し； $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一又は異なって

(1) 水素原子若しくは(2)  $C_{1-6}$ アルキル基を表すか、(3) 又はそれらが一緒になって単結合を表し； $R^6$ は(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) アミノ基、(5) シアノ基又は(6) カルボキシ基を表し；Xは(1) 酸素原子、(2)  $-CONH-$ 又は(3) 単結合を表し；nは0～4の整数を表す。]で示される化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなるHCP阻害剤。

[A群] 次の(A)～(Q)。

(A) ハロゲン原子  
(B)  $C_{1-6}$ アルキル基(該アルキル基は次の(a)～(h)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)

- (a) ハロゲン原子
- (b) 水酸基
- (c) アミノ基
- (d)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (e) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (f) カルボキシ基
- (g) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基
- (h) アリール基

(C)  $C_{2-6}$ アルケニル基(該アルケニル基は次の(a)～(h)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)

- (a) ハロゲン原子
- (b) 水酸基
- (c) アミノ基
- (d)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (e) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (f) カルボキシ基
- (g) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基
- (h) カルバモイル基(該カルバモイル基は次の(i)及び(ii)から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよい。)

(i) アミノ $C_{1-6}$ アルキル基  
(ii) アリール基  
(D) 水酸基  
(E)  $C_{1-6}$ アルコキシ基(該アルコキシ基は次の(a)～(h)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)

- (a) ハロゲン原子
- (b) 水酸基
- (c) アミノ基
- (d)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (e) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (f)  $C_{3-7}$ シクロアルキルアミノ基
- (g) カルボキシ基
- (h) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基

(F) メルカプト基  
(G)  $C_{1-6}$ アルキルチオ基(該アルキルチオ基は次の(a)～(h)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)

- (a) ハロゲン原子
  - (b) 水酸基
  - (c) アミノ基
  - (d)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
  - (e) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
  - (f)  $C_{3-7}$ シクロアルキルアミノ基
  - (g) カルボキシ基
  - (h) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基
- (H) ニトロ基  
(I) アミノ基  
(J)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(該アルキルアミノ基は次の(a)～(g)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)

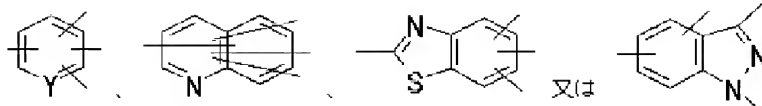
- (a) ハロゲン原子
  - (b) 水酸基
  - (c) アミノ基
  - (d)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
  - (e) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
  - (f) カルボキシ基
  - (g) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基
- (K) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(該ジアルキルアミノ基は次の(a)～(g)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)

- (a) ハロゲン原子
- (b) 水酸基
- (c) アミノ基
- (d)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (e) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (f) カルボキシ基
- (g) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基
- (L) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニルアミノ基
- (M) グアニジノ基
- (N) シアノ基
- (O) カルボキシ基
- (P) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基

(Q)  $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基(該アルキルカルバモイル基は次の(a)～(h)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)

- (a) ハロゲン原子
- (b) 水酸基
- (c) アミノ基
- (d)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (e) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基
- (f) カルボキシ基
- (g) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基
- (h) グアニジノ基

【請求項2】 環Aが



(ここで、YはCH又は窒素原子を表す。)である請求項1に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなるHCP阻害剤。

【請求項3】  $R^4$ と $R^5$ が一緒になって単結合である請求項1に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなるHCP阻害剤。

【請求項4】  $R^4$ 及び $R^5$ がそれぞれ水素原子である請求項1に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなるHCP阻害剤。

【請求項5】 請求項1に記載の化合物、それらの塩若

しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなる血球増多剤。

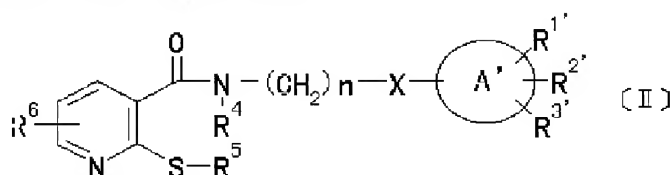
【請求項6】 請求項2に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなる血球増多剤。

【請求項7】 請求項3に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなる血球増多剤。

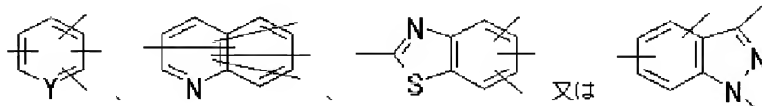
【請求項8】 請求項4に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなる血球増多剤。

【請求項9】 一般式〔II〕

【化8】



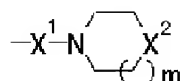
〔式中、環A'は



(ここで、Yは前記と同様の意味を表す。)を表し； $R^{1'}$ は次の(1)～(6)

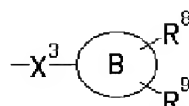
(1) 水素原子、(2) 下記B群から選ばれる置換基、(3)  $-CO-$ アミノ酸残基、(4)

【化10】



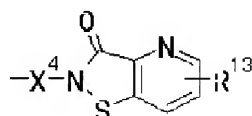
(ここで、 $X^1$ 、 $X^2$ 、mはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)、(5)

【化11】



(ここで、環B、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $X^3$ は前記と同様の意味を表す。)又は(6)

【化12】



(ここで、 $R^{13}$ 、 $X^4$ は前記と同様の意味を表す。)を

表し； $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ はそれぞれ同一又は異なって(1)

水素原子又は(2) 下記B群から選ばれる置換基を表し； $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、X、nはそれぞれ前記と同様の意味を表す。但し、環A'が

【化13】



、Xが単結合、nが0又は1の時、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ が同時に水素原子である場合を除く。〕で示される化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

〔B群〕 次の(A)～(I)

(A)  $C_{1-6}$ アルキル基(該アルキル基は次の(a)～(g)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されている。)

(a) 水酸基

(b) アミノ基

(c)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基

(d) ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基

(e) カルボキシ基

(f) ( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル基

(g) アリール基  
 (B) C<sub>2-6</sub>アルケニル基(該アルケニル基は次の(a)～(h)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)  
 (a) ハロゲン原子  
 (b) 水酸基  
 (c) アミノ基  
 (d) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (e) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (f) カルボキシ基  
 (g) (C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基  
 (h) カルバモイル基(該カルバモイル基は次の(i)及び(ii)から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよい。)  
 (i) アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基  
 (ii) アリール基  
 (C) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(該アルコキシ基は次の(a)～(g)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されている。)  
 (a) 水酸基  
 (b) アミノ基  
 (c) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (d) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (e) C<sub>3-7</sub>シクロアルキルアミノ基  
 (f) カルボキシ基  
 (g) (C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基  
 (D) C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(該アルキルチオ基は次の(a)～(g)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されている。)  
 (a) 水酸基  
 (b) アミノ基  
 (c) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (d) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (e) C<sub>3-7</sub>シクロアルキルアミノ基  
 (f) カルボキシ基  
 (g) (C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基  
 (E) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(該アルキルアミノ基は次の(a)～(g)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)  
 (a) ハロゲン原子  
 (b) 水酸基  
 (c) アミノ基  
 (d) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (e) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (f) カルボキシ基  
 (g) (C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基  
 (F) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(該ジアルキルアミノ基は次の(a)～(g)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)  
 (a) ハロゲン原子

(b) 水酸基  
 (c) アミノ基  
 (d) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (e) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (f) カルボキシ基  
 (g) (C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基  
 (G) グアニジノ基  
 (H) カルボキシ基  
 (I) C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基(該アルキルカルバモイル基は次の(a)～(h)から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)  
 (a) ハロゲン原子  
 (b) 水酸基  
 (c) アミノ基  
 (d) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (e) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
 (f) カルボキシ基  
 (g) (C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基  
 (h) グアニジノ基

【請求項10】 R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって単結合である請求項9に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項11】 R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>がそれぞれ水素原子である請求項9に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項12】 請求項9に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項13】 請求項10に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項14】 請求項11に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、造血細胞ホスファターゼ(Hematopoietic Cell Phosphatase; HCP、別名、SHP-1、SH-PTP1、PTP1C、PTPN6とも呼ばれる。以下、HCPという。)阻害活性並びに卓越した血球増多作用を有する化合物、及びそれら化合物を含有してなる医薬組成物、特にHCP阻害剤及び血球増多剤に関する。

【0002】

【従来の技術】エリスロポエチン(EPO)は、赤芽球系前駆細胞の細胞表面に発現されたエリスロポエチン受容体(EPO-R)に結合し、これらの細胞の増殖と分化を誘導する造血因子である。この時のシグナル伝達の経路は、まずEPO分子がEPO-R分子と結合する。このホモ二量体の形成によって、EPO-Rの細胞内ド

メインに会合したJanusキナーゼ2 (JAK2) がリン酸化され活性化される。この活性化JAK2がEPOR細胞内ドメインの複数のチロシン残基をリン酸化する。そこにSH2 (src homology 2) ドメインを有するシグナル伝達分子であるSTAT5 (signal transducer and activator of transcription 5) が結合する。STAT5はそのチロシン残基がJAK2によりリン酸化され、二量体を形成して核内に移行し、増殖シグナルを伝達する転写調節因子として機能する。

【0003】一方、細胞内ドメインのC末端領域にあるチロシンがリン酸化されると、リン酸化チロシン特異的ホスファターゼであるHCPが結合し、リン酸化された各チロシン残基を脱リン酸化することによって、増殖シグナルを終息させる。

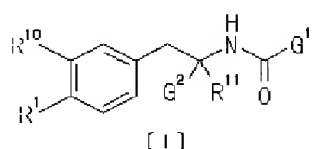
【0004】HCPは細胞内シグナル伝達の重要な制御機構の一つである脱リン酸化を触媒するチロシンホスファターゼの一つで、特に造血系の細胞でその発現が高い。実際、BAC1.2F5細胞において、HCPはコロニー刺激因子(CSF-1)の刺激依存性にチロシンリン酸化されることが報告された[J. Biol. Chem., 267, 23447-23450 (1992)]。またHCPは、Mo7eヒトmyeloid細胞においてstem-cell factor刺激依存性にc-kit受容体にSH2ドメインを介して結合し、HCP自身もチロシンリン酸化されることが報告されている[Mol. Cell. Biol., 13, 3350-3358 (1993)]。さらに、HCPがT細胞においてCD4やCD8依存性にLckチロシンキナーゼによりチロシンリン酸化されることも報告されており[Mol. Cell. Biol., 14, 1824-1834 (1994)]、HCP

は血液細胞においてさまざまな増殖因子のシグナル伝達に重要な役割を果たしていることが想定されている。

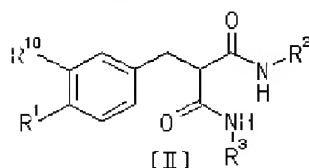
【0005】また、HCPの特異的抗体を用いた実験で、マウス各組織におけるHCPの分布をウエスタンブロット法を用いて検討した結果、胸腺以外にも肝臓や肺にHCPの分布を確認している。このことは、肝臓においてもHCPが何らかの役割を果たしている可能性を示唆している。実際、ラット培養肝細胞H35を用いた実験では、インスリン刺激後、HCPはインスリンによりチロシンリン酸化される[J. Biol. Chem., 269, 12220-12228 (1994)]。リン酸化されたHCPはセカンドメッセンジャーとして下流にシグナルを伝え、インスリンにより誘導される生物反応を媒介する。

【0006】HCPは蛋白チロシンホスファターゼスーパーファミリーに属する分子量65kDの細胞質型の蛋白チロシンホスファターゼで、N末端側に2つのSH2ドメインを有する構造となっている。蛋白チロシンホスファターゼには、PTP1B、PTP1D (Syp、SHPTP2、SAP-2とも呼ばれる。)、PEP、PTP-PEST、PTP-MEG、PTP-H1、FAP-1等種々の分子種が知られている。特に、PTP1DはHCPと同様2つのSH2ドメインを有し、HCPとも高い相同性を有しているが、その造血性細胞に対する役割はHCPとは逆に、増殖促進のシグナルを伝達していると考えられている。

【0007】蛋白チロシンホスファターゼ阻害剤としては国際公開WO99/11606号明細書に、一般式【化14】



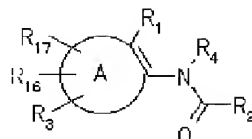
又は



で表される化合物が記載されている。

【0008】また、国際公開WO99/46236号明細書、国際公開WO99/46244号明細書、国際公開WO99/46267号明細書、国際公開WO99/46268号明細書に、一般式

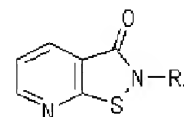
【化15】



で表される化合物が記載されているが、いずれも本願発明のようなピリドイソチアゾロン又はピリジン化合物は記載されていない。

【0009】ピリドイソチアゾロン化合物としては、J. Med. Chem., 37, 3071-3078 (1994)に、化合物

【化16】

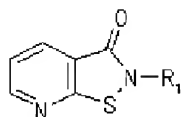


[R1はC6H5、2-ClC6H4、3-ClC6H4、4-ClC6H4、4-FC6H4、4-BrC6H4、4-IC6H4、4-CF3C6H4、2-MeOC6H4、3-MeOC6H4、4-MeOC6H4、2,4-(MeO)2C6H3、2,5-(MeO)2C6H3、2,6-(MeO)2C6H3、3,4-(MeO)2C6H3、3,5-(MeO)2C6H3、3,4,5-(MeO)3C6H2、2,4,6-(MeO)3C6H2、2,5-(MeO)2-4-ClC6H2、3-OHC6H4、2,6-Me2C6H3、2,6-Et2C6H3、2,6-(i-Pr)2C6H3、3-O2NC6H4、4-O2NC6H4、3-NH2C6H4、3-AcNHC6H4、4-AcNHC6H4、4-EtO2CNHC6H4、4-MeNHCONHC6H4、4-MeSO2NHC6H4、2-MeO2CC6H4、3-MeO2CC6H4、4-MeO2CC6H4、4-EtO2CC6H4、4-Me2NCOC6H4、4-NCC6H4、2-C5H4N、1-C10H7、2-MeO-4-MeO2CC6H3、2-MeO-5-MeO2CC6H3、2-MeO-6-MeO2CC6H3である。]が、IL-1誘導軟骨プロテオグリカン破壊の阻害剤として記載されている。

る。

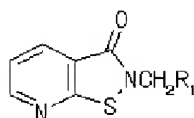
【0010】また、Bioorg. Med. Chem., 3(3), 227-234 (1995)には、化合物

【化17】

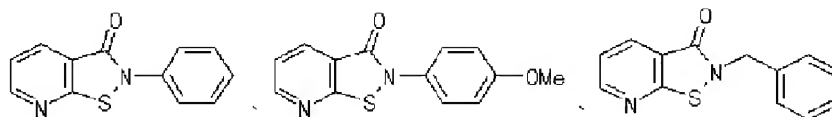


[R<sub>1</sub>はC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>、2,6-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>、2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>である。]及び

【化18】



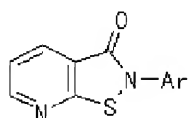
[R<sub>1</sub>はC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>、4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、1-C



の合成法が記載されている。

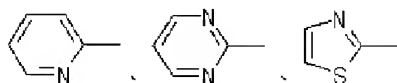
【0012】また、j. Heterocyclic Chem., 22, 1353-1356 (1985)には、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤として有用な化合物

【化20】

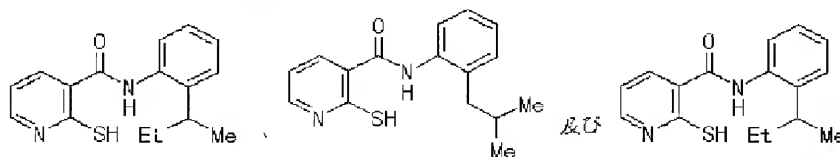


(ArはC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、p-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、

【化21】



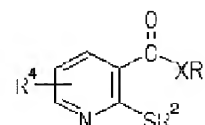
である。)の合成法が記載されている。しかし、いずれの文献にも本願発明に係るHCP阻害剤はもとより蛋白チロシンホスファターゼ阻害剤を示唆する記載はない。



が抗ボトリティス (Botrytis) 菌剤として記載されている。

【0014】また、特開平5-32631号公報 (ヨーロッパ特許出願480258号明細書) に一般式

【化24】



(R<sup>1</sup>はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルア

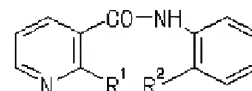
10H<sub>7</sub>、4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>、4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-(2-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-(2-HN<sub>4</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-((2-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)CO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)CO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N、3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N、4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N、2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>、2-(6-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N、2-(5-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N、2-(3-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N、4-(3-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N、3-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O、3-(2-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、2-(3-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、2-(4-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、2-(5-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、3-(2-NC)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、2-(3-NC)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、2-(5-NC)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、2-(5-HO<sub>2</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、2-(5-HN<sub>4</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O、2-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O、2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S、3-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S、3-(2-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S、2-(5-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S、3-(2-NC)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S、2-(5-NC)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S、2-(5-HO<sub>2</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S、2-(5-HN<sub>4</sub>C)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S、2-(5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S、2-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>S、3-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>S、4-C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS、2-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NSである。)が、I L-1誘導軟骨破壊の阻害剤として記載されている。

【0011】また、Tetrahedron Lett., 33(2), 153-156 (1992)には、抗菌及び抗真菌剤として有用な化合物

【化19】

【0013】2-メルカプトニコチンアミド化合物としては、特開平5-221994号公報 (ヨーロッパ特許出願545099号明細書、米国特許5480897号明細書、米国特許5556988号明細書、米国特許5589493号明細書) に一般式

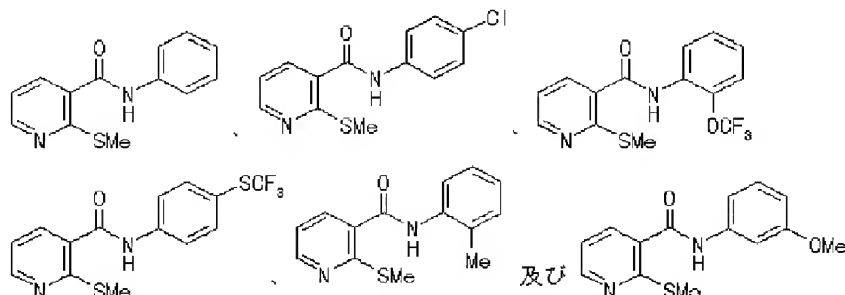
【化22】



(R<sup>1</sup>はメチルチオ等、R<sup>2</sup>はハロゲンで置換されてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、ハロゲンで置換されてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、ハロゲンで置換されてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルコキシ、ハロゲンで置換されてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>アルキニルオキシ、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニルオキシである。) 、具体的には化合物

【化23】

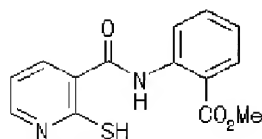
ミノ、アルキル、アラルキル、ハロゲンアルキル、アルコキシ、アリーールオキシ、ハロゲンアルコキシ、アルキルチオ、アリーールチオ、アルキルスルフィニル、アリーールスルフィニル、アリーールスルホニル、ハロゲンアルキルチオ、ハロゲンアルキルスルフィニル、ハロゲンアルキルスルホニル又はカルボニルアリーールで置換されてもよいアリーール又はヘテロアリーールであり、R<sup>2</sup>はC<sub>2-5</sub>アル



等が内部寄生虫防除剤として記載されている。

【0015】また、特表平9-510471号（国際公開WO95/25723号明細書、ヨーロッパ特許出願750611号明細書、米国特許5756524号明細書）に化合物

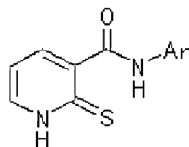
【化26】



が抗真菌剤として記載されている。

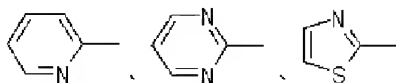
【0016】また、また、j. Heterocyclic Chem., 22, 1353-1356 (1985)には、

【化27】



(Ar) は  $\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ 、 $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 、

【化28】



である。)が、トロンボキサン $A_2$ 合成酵素阻害剤の合成中間体として記載されている。しかし、いずれの文献にも本願発明に係るHCP阻害剤はもとより蛋白チロシンホスファターゼ阻害剤を示唆する記載はない。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れたHCP阻害活性を有する化合物、及びそれら化合物を含有してなる医薬組成物、特に失血後の血球増多剤、制癌剤投与後の骨髓抑制回復剤、MDS治療剤、再生不良性貧血治療剤、腎性貧血治療剤及び骨髓、末梢血並びに臍帯血移植時の血球増多剤を提供することを目的とする。

キル等であり、XはN-R<sup>3</sup>等であり、R<sup>3</sup>は水素等であり、R<sup>4</sup>は水素、ハロゲン、置換されてもよいアルキル、ハロゲノアルキル、ニトロ、アミノ、アミノアルシル、シアノ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、アリールチオ又はフェニルである。）、具体的には化合物

【化25】

【0018】本発明化合物は後述の試験例からも明らかな通り、蛋白チロシンホスファターゼの中でも特にHCP選択的な阻害活性を有し、また卓越した血球増多作用を有する。本発明化合物は、HCPが媒介する造血細胞に対するネガティブレギュレーションを選択的に阻害することから、血球増多剤として有用であり、特に失血後の血球増多剤、骨髓、末梢血、臍帯血移植時の血球増多剤として優れた効果が期待される。

【0019】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、驚くべきことに下記一般式〔Ⅰ〕で表される化合物が優れたHCP阻害作用、及び卓越した血球増多作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【００２０】本発明は、下記一般式〔Ⅰ〕で示される化合物を有効成分とするＨＣＰ阻害剤及び血球増多剤に関する。より詳しくは、下記（１）乃至（１４）に示す通りである。

【0021】( と同じ)

【0022】本明細書において使用する用語の定義は次の通りである。「アリール」とは、炭素数6乃至12個の芳香族炭化水素環であり、一部飽和されていてもよい。例えば、ベンゼン環、インデン環又はナフタレン環等が挙げられ、好ましくはベンゼン環又はナフタレン環であり、特に好ましくはベンゼン環である。これらアリールの結合手の位置や置換基を有する場合の置換基の位置は、化学的に許容されるならば特に限定されるものではない。

【0023】環Aにおける好ましいアリールはベンゼン環又はナフタレン環であり、特に好ましくはベンゼン環である。環Bにおける好ましいアリールはベンゼン環である。A群又はB群におけるアルキル基の置換基におけるアリール基としては、好ましくはフェニル基である。A群又はB群におけるアルケニル基の置換基としての力



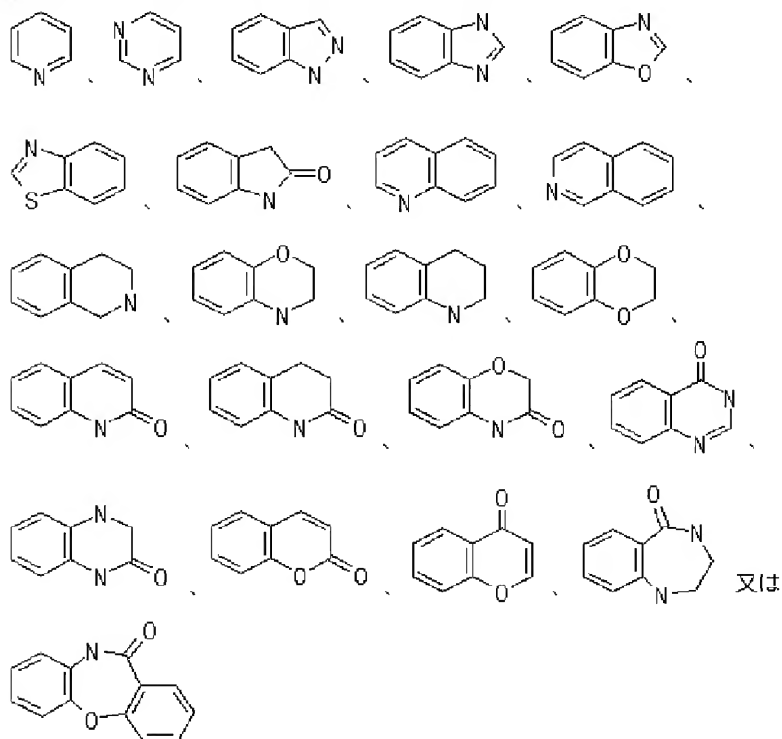
ルバモイル基の置換基におけるアリール基としては、好ましくはフェニル基である。

【0024】「ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも

1個環内に含む複素環を表し、芳香族環であっても、一部飽和であってもよい。

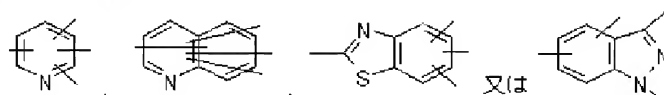
【0025】ヘテロアリールの具体例としては、

【化29】



等が挙げられる。これらヘテロアリール基の結合手の位置や置換基を有する場合の置換基の位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。

【0026】環Aのヘテロアリールとして好ましくは  
【化30】



であり、特に好ましくは  
【化31】



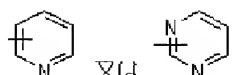
である。環A'のヘテロアリールとして好ましくは  
【化32】



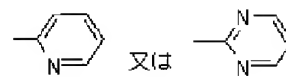
である。環Bのヘテロアリールとして好ましくは  
【化33】



である。R<sup>7</sup>のヘテロアリール基として好ましくは  
【化34】



であり、特に好ましくは  
【化35】



である。

【0027】「-CO-アミノ酸残基」とは、アミノ酸のアミノ基がカルボニル基とアミド結合を形成した基を表し、該アミノ酸はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン又はバリン等が挙げられる。好ましくはアラニン、グリシン、フェニルアラニン、フェニルグリシン又はプロリンであり、特に好ましくはフェニルアラニン又はプロリンである。

【0028】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

【0029】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  又は  $R^{3'}$  のハロゲン原子として好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、特に好ましくはフッ素原子である。 $R^6$  のハロゲン原子として好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、特に好ましくは塩素原子である。 $R^8$  又は  $R^9$  のハロゲン原子として好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、特に好ましくはフッ素原子である。 $R^{13}$  のハロゲン原子として好ましくはフッ素原子又は塩素原子であり、特に好ましくは塩素原子である。

【0030】「 $C_{1-6}$  アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基及びtert-ブチル基から選ばれる  $C_{1-4}$  アルキル基である。

【0031】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  又は  $R^{3'}$  の  $C_{1-6}$  アルキル基として好ましくはメチル基、エチル基又はプロピル基であり、特に好ましくはメチル基である。 $R^4$  又は  $R^5$  の  $C_{1-6}$  アルキル基として好ましくはメチル基である。 $R^7$  の  $C_{1-6}$  アルキル基として好ましくはメチル基又はエチル基であり、特に好ましくはメチル基である。 $R^8$  又は  $R^9$  の  $C_{1-6}$  アルキル基として好ましくはメチル基又はエチル基であり、特に好ましくはメチル基である。 $R^{10}$  又は  $R^{11}$  の  $C_{1-6}$  アルキル基として好ましくはメチル基又はエチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

【0032】「 $C_{2-6}$  アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基又は6-ヘプテニル基等であり、好ましくはアリル基である。

【0033】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  又は  $R^{3'}$  の  $C_{2-6}$  アルケニル基として好ましくはビニル基、1-プロペニル基又はアリル基であり、特に好ましくはビニル基である。 $R^8$  又は  $R^9$  の  $C_{2-6}$  アルケニル基として好ましくはビニル基である。

【0034】「 $C_{1-6}$  アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基及びtert-ブトキシ基から選ばれる  $C_{1-4}$  アルコキシ基である。

【0035】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  又は  $R^{3'}$  の  $C_{1-6}$  アルコキシ基として好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はブトキシ基であり、特に好ましくはエトキシ基、プロポキシ基又はブトキシ基である。 $R^8$  又は  $R^9$  の  $C_{1-6}$  アルコキシ基として好ましくはメトキシ基、エトキシ基又はプロポキシ基である。 $R^{10}$  又は  $R^{11}$  の  $C_{1-6}$  アルコキシ基として好ましくはメトキシ基又はエトキシ基であり、特に好ましくはメトキシ基である。

【0036】「 $C_{1-6}$  アルキルチオ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基を表し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基又はヘキシルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基及びtert-ブチルチオ基から選ばれる  $C_{1-4}$  アルキルチオ基である。

【0037】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  又は  $R^{3'}$  の  $C_{1-6}$  アルキルチオ基として好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、プロポキシ基又はブチルチオ基であり、特に好ましくはメチルチオ基又はエチルチオ基である。 $R^8$  又は  $R^9$  の  $C_{1-6}$  アルキルチオ基として好ましくはメチルチオ基である。

【0038】「 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基」とは、アミノ基に前記「 $C_{1-6}$  アルキル基」が置換したアルキルアミノ基を表し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基又はヘキシルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基及びtert-ブチルアミノ基から選ばれる  $C_{1-4}$  アルキルアミノ基である。

【0039】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  又は  $R^{3'}$  の  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基として好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基であり、特に好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基である。 $R^8$  又は  $R^9$  の  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基として好ましくはメチルアミノ基又はエチルアミノ基である。

【0040】「ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基」とは、アミノ基に前記「 $C_{1-6}$  アルキル基」が2置換したジアルキルアミノ基を表し、アルキル基の種類は異なってもよい。例えばジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルブ

ロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ-tert-ブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ-tert-ペンチルアミノ基又はジヘキシルアミノ基等が挙げられ、好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基及びジ-tert-ブチルアミノ基から選ばれるジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基である。

【0041】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>又はR<sup>3'</sup>のジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基として好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はメチルイソプロピルアミノ基であり、特に好ましくはジメチルアミノ基又はメチルプロピルアミノ基である。R<sup>8</sup>又はR<sup>9</sup>のジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基として好ましくはジメチルアミノ基である。

【0042】「C<sub>3-7</sub>シクロアルキルアミノ基」とは、炭素数3乃至7個の環状アルキル基が置換したアミノ基を意味し、例えばシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基又はシクロヘプチルアミノ基等であり、好ましくはシクロヘキシル基である。

【0043】「(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基」とは、C<sub>1-6</sub>アルコキシ部が前記「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」からなるアルコキシカルボニル基を表し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基及びtert-ブトキシカルボニル基から選ばれる(C<sub>1-4</sub>アルコキシ)カルボニル基である。

【0044】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>の(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基として好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基であり、特に好ましくはメトキシカルボニル基である。R<sup>8</sup>又はR<sup>9</sup>の(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基として好ましくはメトキシカルボニル基である。R<sup>14</sup>又はR<sup>15</sup>の(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基として好ましくはメトキシカルボニル基である。

【0045】「(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニルアミノ基」とは、前記「(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基」がアミノ基に置換したアルコキシカルボニルアミノ基を表し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-

-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基又はヘキシルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。好ましくはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基又はtert-ブトキシカルボニルアミノ基から選ばれる(C<sub>1-4</sub>アルコキシ)カルボニルアミノ基である。

【0046】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>の(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニルアミノ基として好ましくはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基又はtert-ブトキシカルボニルアミノ基であり、特に好ましくはtert-ブトキシカルボニルアミノ基である。

【0047】「C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基に前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が置換したアルキルカルバモイル基を表し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、イソペンチルカルバモイル基、tert-ペンチルカルバモイル基又はヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、好ましくはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基及びtert-ブチルカルバモイル基から選ばれるC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基である。

【0048】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>又はR<sup>3'</sup>のC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基として好ましくはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基又はtert-ブチルカルバモイル基であり、特に好ましくはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基又はブチルカルバモイル基である。

【0049】化合物の「塩」とは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩又はアスコルビン酸塩等の有機酸付加塩；アスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩等のアミノ酸付加塩；ナトリウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウム等との無機塩基塩；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、キニーネ、グアニジン等との有機塩基塩；アスパラギン、グルタミ

ン、アルギニン、ヒスチジン又はリジン等のアミノ酸との塩基塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0050】本願発明は、溶媒和物を含むものであり、ここで化合物の「溶媒和物」とは、結晶やアモルファス等の固体状態又は溶液中において、本発明化合物が水、アルコール等の溶媒分子とファンデルワールス力や、静電的相互作用、水素結合、電荷移動結合、配位結合等の比較的弱い結合で結合したものを意味する。又、場合によっては、含水物や含アルコール物等の固体状態中に溶媒が取り込まれているものであってもよい。

【0051】化合物の「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって、又は生理的条件下で分解することによって医薬的に活性を示す本発明化合物の誘導体である。

【0052】本願発明に係る一般式〔I〕で表される化合物は、種々の異性体、例えば光学異性体、立体異性体、幾何異性体、互変異性体等が存在し得る。本発明の範囲にはこれら全ての異性体及びそれらの混合物が包含される。

【0053】

【発明の実施の形態】本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物において、環Aとして好ましくは

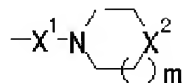
【化36】



であり、ここでYとして好ましくはCHである。

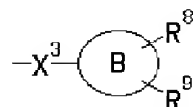
【0054】 $R^1$ 又は $R^{1'}$ として好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基はハロゲン原子で置換されている。）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（該 $C_{1-6}$ アルコキシ基はアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換されている。）、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（該 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基はアミノ基又は $C_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換されている。）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基（該 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基はアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又はグアニジノ基で置換されている。）、

【化37】



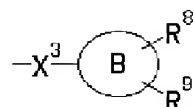
（ここで、 $X^1$ として好ましくは $-CO-$ であり、 $X^2$ として好ましくは酸素原子又はNHであり、mとして好ましくは1又は2である。）又は

【化38】



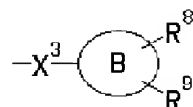
（ここで、環Bとして好ましくはベンゼン環であり、 $X^3$ として好ましくは $-CONH-$ 又は単結合であり、 $R^8$ 及び $R^9$ として好ましくは水素原子又はカルボキシ基である。）であり、より好ましくは $C_{1-6}$ アルコキシ基（該 $C_{1-6}$ アルコキシ基はアミノ基又は $C_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換されている。）又は

【化39】



（ここで、環Bとして特に好ましくはベンゼン環であり、 $X^3$ として特に好ましくは単結合であり、 $R^8$ 及び $R^9$ として特に好ましくは水素原子である。）であり、特に好ましくは

【化40】



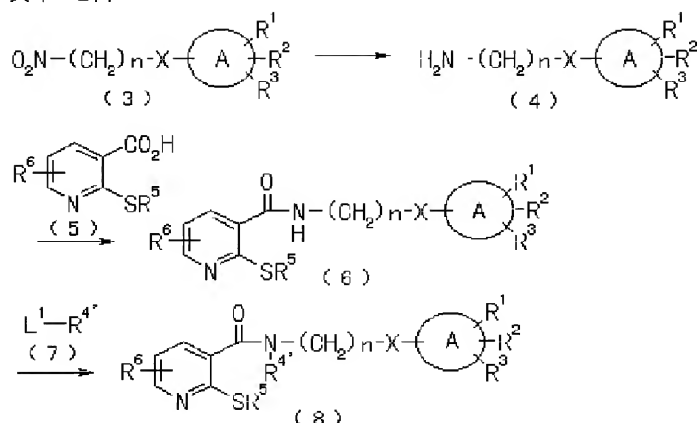
である。

【0055】 $R^2$ 及び $R^{2'}$ として好ましくは水素原子、アミノ基又はカルボキシ基であり、特に好ましくは水素原子である。 $R^3$ 及び $R^{3'}$ として好ましくは水素原子又はハロゲン原子であり、特に好ましくは水素原子である。 $R^4$ 及び $R^5$ として好ましくはそれぞれ水素原子であるか又は $R^4$ 及び $R^5$ が一緒になって単結合であり、特に好ましくはそれぞれ水素原子である。 $R^6$ として好ましくは水素原子である。 $X$ として好ましくは単結合である。 $n$ として好ましくは0である。

【0056】次に、本発明化合物の製造方法を説明するが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではないことは勿論である。本発明化合物を構築するに際し、構築順序は適宜行い易い部位から行えばよい。また、各工程において、反応性官能基がある場合は適宜保護、脱保護を行えばよい。

【化41】

スキーム 1



( $\text{R}^{4'}$  は  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を表し、 $\text{L}^1$  はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表し、その他の各記号は前記と同様の意味を表す。)

【0057】化合物(4)は化合物(3)をメタノール、エタノール、 $n$ -プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等あるいはこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素、酸化白金等の触媒を用いて水素添加反応を行なうか、又は加熱下で鉄を触媒として用い、塩化アンモニウムを水素源として用いる還元反応を行なうことにより得られる。

【0058】化合物(6)は、一般式〔I〕で示される化合物のうち  $\text{R}^4$  が水素原子である化合物であって、化合物(4)と化合物(5)を  $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミ

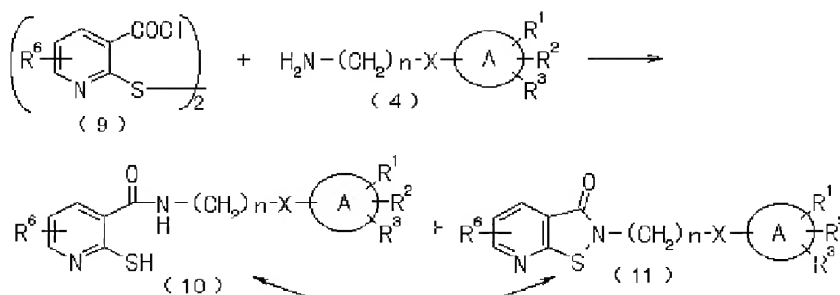
ド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン等の縮合剤を用いるアミド形成反応を行なうことによって得られる。この時、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジン等の反応補助剤を加えてもよい。

【0059】 $\text{R}^4$  が  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基である化合物(8)を所望の場合は、化合物(6)に、化合物(7)を  $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン等の溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下で反応させることにより得られる。

【0060】

【化42】

スキーム 2



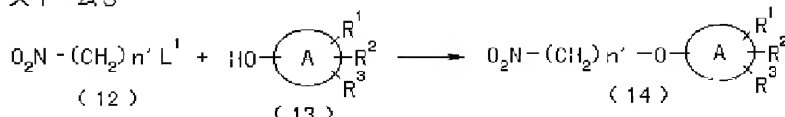
(各記号は前記と同様の意味を表す。)

【0061】一般式〔I〕で示される化合物のうち  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  がそれぞれ水素原子である化合物を所望の場合、化合物(5)の代わりに化合物(9)を用いてもよい。この場合、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の溶媒中、あるいは塩基が液体の場合はそれを溶媒として用い、トリエチルアミン、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を

用いて化合物(4)と反応させると、化合物(10)及び化合物(11)の混合物が得られる。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、分取用薄層クロマトグラフィー、HPLC、再結晶化等公知の分離精製方法を用いて分離精製してもよい。また、混合物をメタノール、エタノール、 $n$ -プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、亜硫酸水素ナトリウム等の還元剤を用いて還元反応を行なって、化合物(10)としてもよい。

【0062】 $R^4$ と $R^5$ が一緒になって単結合である化合物(11)を所望の場合、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の溶媒中、化合物(10)をN-クロロコハク酸イミド、N-ブromoこはく酸イミド等のハロゲン化剤を用いて反応させることによって得られる。

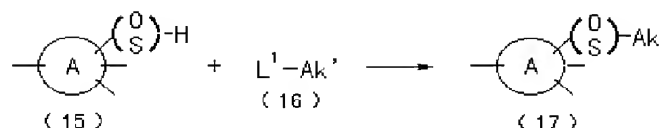
【0063】化合物(11)の酸付加塩を所望の場合、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒を用い、塩化水素、臭化水素等所望の酸を溶解した溶液を加えて反応させる。



( $n'$  は1~4の整数を表し、その他の各記号は前記と同様の意味を表す。)

【0066】化合物(3)の $n$ が1~3、 $X$ が酸素原子である化合物(14)を所望の場合、化合物(13)をN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケト

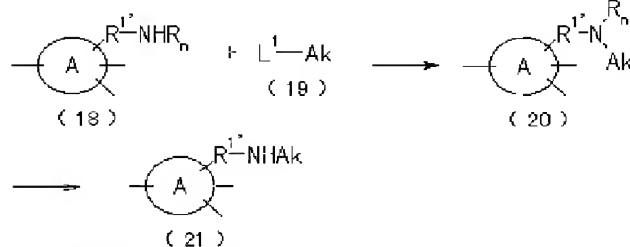
スキーム4



( $\text{Ak}'$  は置換されてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を表し、その他の各記号は前記と同様の意味を表す。)

【0068】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれかが $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又は $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基(該 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基又は $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基は置換されてもよい。)である

スキーム5



( $\text{R}^1$  は $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換されうる基又は単結合を表し、 $\text{R}_n$ はtert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基等のアミノ保護基を表し、 $\text{Ak}$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を表し、その他の各記号は前記と同様の意味を表す。)

【0070】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれかが $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基又は $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換された基を有する化合物(21)を所望の場合、以下の工程を行えばよい。化合物(20)は、スキーム5に示す通り、スキーム1で示した化合物(8)の調製方法と同様の方法を行えばよい。

せればよい。

【0064】化合物(11)の塩基塩を所望の場合、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等の溶媒を用い、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等所望の塩基を1当量溶解した溶液を加えて反応させればよい。

【0065】化合物(3)は、公知化合物から容易に調製できるが、以下の方法を行なってもよい。

【化43】

ン等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下で化合物(12)と反応させることにより得られる。

【0067】

【化44】

化合物(17)を所望の場合、スキーム4に示す通り、スキーム3で示した化合物(14)の調製方法と同様の方法を行えばよい。

【0069】

【化45】

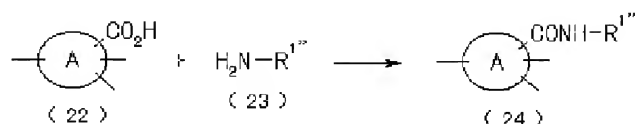
【0071】次いで、化合物(20)のアミノ保護基を脱保護することにより、化合物(21)が得られる。アミノ保護基がtert-ブトキシカルボニル基である場合、塩化水素、臭化水素、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の酸を用いればよい。この場合、用いる溶媒は反応に影響を与えない溶媒なら何でもよく、また用いる酸それ自体でもよい。また、アミノ保護基がベンジロキシカルボニル基である場合、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等あるいはこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジ

ウム炭素、酸化白金等の触媒を用いて接触還元を行なえばよい。

【0072】

【化46】

スキーム6



(R<sup>1''</sup> は置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基又は(保護)アミノ酸を表し、環Aは前記と同様の意味を表す。)

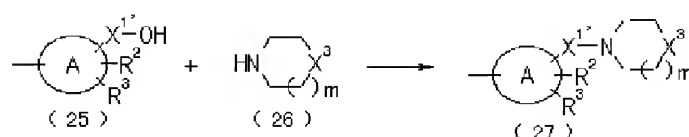
【0073】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>のいずれかがC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基(該C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基は置換されてもよい。)又はR<sup>1</sup>が-COアミノ酸残基(該アミノ酸残基のカルボキシ基は保護されていることが好ましい。)である化合物(24)を所望の場合、カルボン酸化合物(22)とアミン化合物(23)を1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ

ド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン等の縮合剤を用いるアミド形成反応を行なうことにより得られる。この時、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジン等の反応補助剤を加えてもよい。また、アミノ酸の保護基を脱保護する場合は通常行われる方法を用いればよい。

【0074】

【化47】

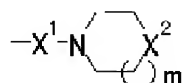
スキーム7



(X<sup>1'</sup> は-CO-又は-SO<sub>2</sub>-を表し、その他の各記号は前記と同様の意味を表す。)

【0075】R<sup>1</sup>が

【化48】

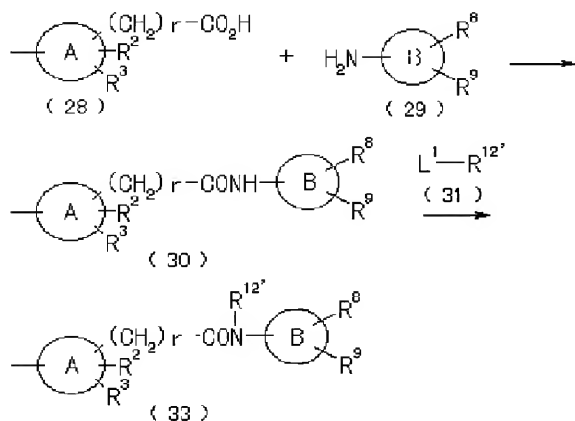


であって、X<sup>1</sup>が-CO-又は-SO<sub>2</sub>-である化合物(27)を所望の場合、スキーム7に示す通り、スキーム6で示した化合物(24)の調製方法と同様の方法を行なえばよい。

【0076】

【化49】

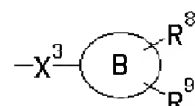
スキーム8



(R<sup>12'</sup> はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、その他の各記号は前記と同様の意味を表す。)

【0077】R<sup>1</sup>が

【化50】

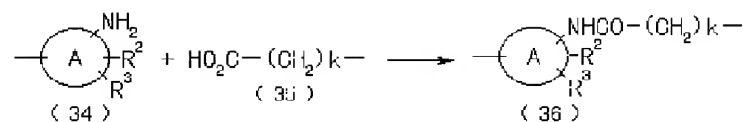


であって、X<sup>3</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CONR<sup>12'</sup>である化合物(30)を所望の場合、スキーム8に示す通り以下の工程を行なえばよい。化合物(30)は、スキーム6で示した化合物(24)の調製方法と同様の方法を行なえばよい。化合物(33)はスキーム1で示した化合物(8)の調製方法と同様の方法を行なえばよい。

【0078】

【化51】

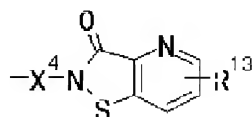
スキーム 9



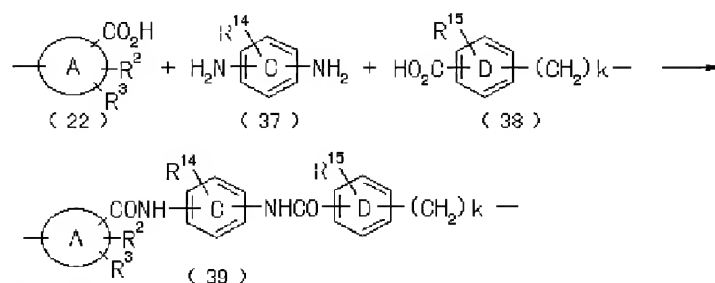
(各記号は前記と同様の意味を表す。)

R<sup>1</sup>が

【化52】



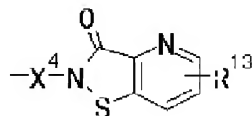
スキーム10



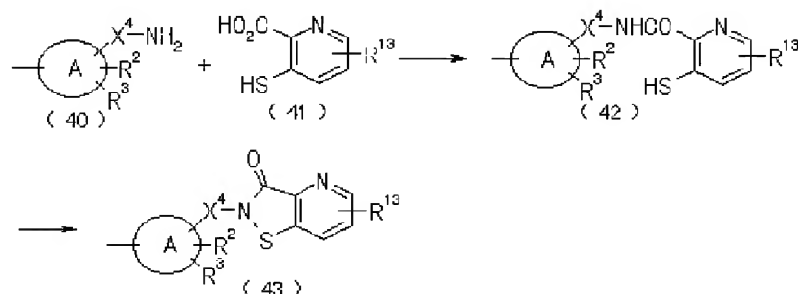
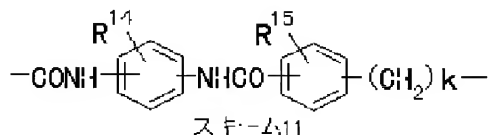
(各記号は前記と同様の意味を表す。)

R<sup>1</sup>が

【化54】

であって、X<sup>4</sup>が

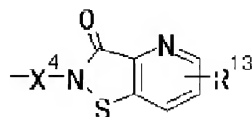
【化55】



(各記号は前記と同様の意味を表す。)

R<sup>1</sup>が

【化57】

であって、X<sup>4</sup>が $\text{---NHCO}(\text{CH}_2)_k\text{---}$ である化合物

(36)を所望の場合、スキーム9に示す通り、スキーム6で示した化合物(24)の調製方法と同様の方法を行えばよい。

【0079】

【化53】

である化合物(39)を所望の場合、スキーム10に示す通りスキーム6で示した化合物(24)の調製方法と同様の方法を行えばよい。この場合、化合物(22)と化合物(37)を縮合させた後、化合物(38)を縮合させてもよいし、化合物(37)と化合物(38)を縮合させた後、化合物(22)を縮合させてもよい。また、場合によっては化合物(22)、化合物(37)と化合物(38)を同時に縮合させてもよい。

【0080】

【化56】

である化合物(55)を所望の場合、スキーム11に示す通り以下の工程を行えばよい。

【0081】化合物(42)は、化合物(40)と化合物(41)からスキーム6で示した化合物(24)の調製方法と同様の方法を行えばよい。化合物(43)は、スキーム2で示した化合物(11)の調製方法と同様の方法を行えばよい。



【0082】かくして得られる一般式〔I〕で示される本発明化合物は優れたHCP阻害作用、及び卓越した血液増多作用を有する。本発明化合物をHCP阻害剤又は血液増多剤として用いる場合、通常全身的、あるいは局部的に、経口又は非経口で投与される。

【0083】投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人当たり0.01mg乃至1gの範囲で、一日一回から数回経口あるいは非経口投与される。

【0084】本発明化合物を経口投与のための固体組成物にする場合、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤等の剤形が可能である。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、分散剤又は吸着剤等、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶性セルロース、澱粉、ポリビニルヒドリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は無水ケイ酸末等と混合される。又、組成物は常法に従って、希釈剤以外の添加剤を混合させてもよい。

【0085】錠剤又は丸剤に調製する場合は、必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで皮膜してもよいし、二以上の層で皮膜してもよい。さらに、ゼラチン又はエチルセルロースのような物質のカプセルにしてもよい。

【0086】経口投与のための液体組成物にする場合は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶解剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等の剤形が可能である。用いる希釈剤としては、例えば精製水、エタノール、植物油又は乳化剤等がある。又、この組成物は希釈剤以外に浸潤剤、懸濁剤、甘味剤、風味剤、芳香剤又は防腐剤等のような補助剤を混合させてもよい。

【0087】非経口のための注射剤に調製する場合は、無菌の水溶性若しくは非水性の溶液剤、可溶化剤、懸濁剤または乳化剤を用いる。水性の溶液剤、可溶化剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水シクロデキストリン及びその誘導体、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、トリエチルアミン等の有機アミン類あるいは無機アルカリ溶液等がある。

【0088】水溶性の溶液剤にする場合、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールあるいはオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類等を用いてもよい。又、可溶化剤として、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、蔗糖脂肪酸エステル等の界面活性剤（混合ミセル形成）、又はレシチンあるいは水添レシチン（リポソーム形成）等も用いられる。又、植物油等非水溶性の溶解剤と、レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油又はポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等からなるエマルジョン製剤にす

ることもできる。

【0089】非経口投与のためのその他の組成物としては、一つ又はそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、座剤又はベッサリー等にしてもよい。なお、本発明化合物は動物用医薬としても用いることができる。

【0090】

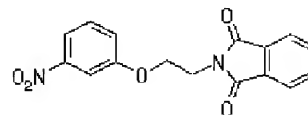
【実施例】本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物及びその製造方法を、以下の実施例によって具体的に説明する。しかしながら本発明はこれらの実施例に限定されるものでないことは勿論である。

【0091】実施例1

2-[3-(2-アミノエトキシ)フェニル]イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-オン 二塩酸塩  
工程1

2-[2-(3-ニトロフェノキシ)エチル]イソインドール-1,3-ジオン

【化58】



3-ニトロフェノール(5.00g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解した。N-(2-ブromoエチル)フタルイミド(10.00g)および炭酸カリウム(5.50g)を加えた後、アルゴン雰囲気下で80℃15時間加熱撹拌した。室温に戻した後、氷水(150g)を加えた。析出した固体を濾取し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝95：5）で処理することにより、表題化合物(2.40g)を白色固体として得た。

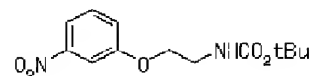
<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 300MHz) 4.16(t, J=5.7Hz, 2H), 4.32(t, J=5.7Hz, 2H), 7.18-7.24(m, 1H), 7.41(t, J=9.0Hz, 1H), 7.72(t, J=2.4Hz, 1H), 7.75(dd, J=5.4, 3.0Hz, 2H), 7.78-7.85(m, 1H), 7.89(dd, J=5.4, 3.0Hz, 2H).

MS(ESI, 低分解能, m/z) 313(M+1)

【0092】工程2

[2-(3-ニトロフェノキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化59】



2-[2-(3-ニトロフェノキシ)エチル]イソインドール-1,3-ジオン(2.30g)のメタノール(46ml)懸濁液にヒドラジン-水和物(0.39ml)を加えた後、アルゴン雰囲気下で5時間加熱還流した。室温に戻した後、析出した固体を濾別し、メタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を併せて減圧濃縮し、クロロホルム(18ml)を加えて懸濁させた。懸濁液にジ-tert-ブチルジカルボナ

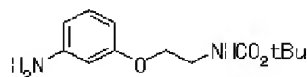
ート(1.73g)を加えて、室温下4時間攪拌した。不溶物を濾別し、クロロホルムで洗浄した後、濾液と洗浄液を併せて減圧濃縮した。残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=9：1)で処理することにより、表題化合物(2.30g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 400MHz) 1.46(s, 9H), 3.55-3.62(m, 2H), 4.12(dd, J=5.7, 5.0Hz, 2H), 4.94(brs, 1H), 7.24(ddd, J=8.4, 2.3, 1.1Hz, 1H), 7.45(dd, J=8.4, 8.0Hz, 1H), 7.75(t, J=2.3Hz, 1H), 7.85(ddd, J=8.0, 2.3, 1.1Hz, 1H).

#### 【0093】工程3

[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

#### 【化60】



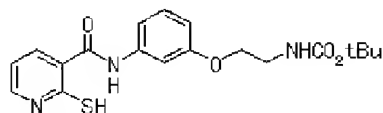
[2-(3-ニトロフェノキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.30g)をエタノール(23ml)に溶解し、水素雰囲気下(3kgf/cm<sup>2</sup>)、10%パラジウム炭素(200mg)を用いて4時間水素添加反応を行った。セライトを用いて濾過し、エタノールで洗浄した後、濾液と併せて減圧濃縮することにより、表題化合物(1.90g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 300MHz) 1.45(s, 9H), 3.46-3.55(m, 2H), 3.56-3.78(brs, 2H), 3.97(t, J=5.1Hz, 2H), 4.99(brs, 1H), 6.22-6.25(m, 1H), 6.28-6.33(m, 2H), 7.05(t, J=8.1Hz, 1H).

#### 【0094】工程4

[2-[3-[(2-メルカプトピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェノキシ]エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

#### 【化61】



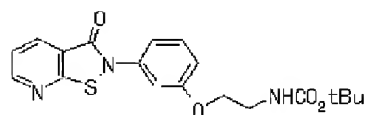
[2-(3-アミノフェノキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.52g)のN,N-ジメチルホルムアミド(33ml)溶液に2-メルカプトニコチン酸(3.30g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(3.30g)および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(4.10g)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物に氷冷下、水を加えた後、ヘキサン-酢酸エチル(1：2)混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した後、残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=95：5)で処理することにより、表題化合物(2.77g)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, 400MHz) 1.39(s, 9H), 3.24-3.37(m, 2H), 3.96(t, J=5.7Hz, 2H), 6.71(dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 6.97(brs, 1H), 7.09(dd, J=7.3, 6.2Hz, 1H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.26(dd, J=8.5, 7.9Hz, 1H), 7.43(brs, 1H), 7.99-8.04(m, 1H), 8.53(dd, J=7.3, 1.7Hz, 1H), 12.89(s, 1H), 14.14(brs, 1H).

#### 【0095】工程5

[2-[3-(3-オキソ-3H-イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

#### 【化62】



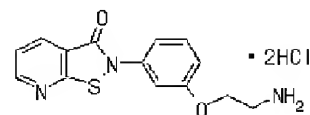
[2-[3-[(2-メルカプトピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェノキシ]エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.77g)の塩化メチレン(28ml)懸濁液に氷冷下、N-クロロコハク酸イミド(850mg)を加えた。氷冷下30分攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=3：2)で処理した後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)することにより、表題化合物(1.45g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, 400MHz) 1.38(s, 9H), 3.28-3.35(m, 2H), 4.02(dd, J=6.2, 5.6Hz, 2H), 6.96(brs, 1H), 6.98(dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.27(dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.34(t, J=2.3Hz, 1H), 7.44(t, J=8.2Hz, 1H), 7.60(dd, J=7.9, 5.1Hz, 1H), 8.38(dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 8.92(dd, J=5.1, 1.7Hz, 1H).

#### 【0096】工程6

2-[3-(2-アミノエトキシ)フェニル]イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-オン 二塩酸塩

#### 【化63】



[2-[3-(3-オキソ-3H-イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(68.00g)をテトラヒドロフラン(500ml)及びエタノール(350ml)に溶解した。水冷攪拌下、4N塩化水素／酢酸エチル(580ml)を滴下した後、室温にもどして1.5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル洗浄後、減圧乾燥した。固体をエタノール(1000ml)に懸濁させた後、2時間加熱還流した。室温に戻した後、固体を濾取し、エタノールで洗浄した。これを減圧乾燥することにより、表題

化合物(57.33g)を黄色結晶として得た。

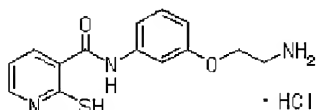
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm, 300MHz) 3.33-3.60(m, 2H), 4.27(dd,  $J=5.5$ , 5.1Hz, 2H), 7.05(ddd,  $J=8.1$ , 2.2, 0.7Hz, 1H), 7.33(ddd,  $J=8.1$ , 2.2, 0.7Hz, 1H), 7.43(t,  $J=2.2$ Hz, 1H), 7.50(t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.62(dd,  $J=8.0$ , 4.8Hz, 1H), 8.37(brs, 3H), 8.40(dd,  $J=8.0$ , 1.5Hz, 1H), 8.94(d,  $J=4.8$ , 1.5Hz, 1H).

MS(ESI, 低分解能,  $m/z$ ) 288

#### 【0097】実施例2

N-[3-(2-アミノエトキシ)フェニル]-2-メルカプトニコチンアミド 塩酸塩

#### 【化64】



[2-[3-[(2-メルカプトピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェノキシ]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル エステル(3.00g)のテトラヒドロフラン(7.5ml)及びエタノール(7.5ml)混合溶媒の懸濁液に4N塩化水素/酢酸エチル溶液(15ml)を加えた。室温で5時間攪拌した後、テトラヒドロフラン(60ml)を加えて30分攪拌した。析出した固体を濾取し、テトラヒドロフランで洗浄後減圧乾燥することにより、粗生成物(2.48g)を得た。得られた粗生成物をイソプロパノール-水から再結晶することにより、表題化合物(1.78g)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm, 400MHz) 3.20-3.30(m, 2H), 4.19(t,  $J=5.1$ Hz, 2H), 6.77(dd,  $J=7.8$ , 2.0Hz, 1H), 7.09(dd,  $J=7.8$ , 6.8Hz, 1H), 7.22(d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.31(t,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.50-7.60(m, 1H), 8.00-8.10(m, 1H), 8.17(brs, 3H), 8.52(dd,  $J=6.8$ , 2.0Hz, 1H), 12.93(s, 1H), 14.19(brs, 1H).

MS(APCI, 低分解能,  $m/z$ ) 290

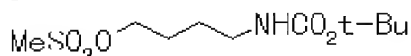
#### 【0098】実施例3

2-[3-(4-メチルアミノブトキシ)フェニル]イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-オン 二塩酸塩

#### 工程1

メタンスルホン酸 4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチル エステル

#### 【化65】



氷冷下、4-アミノ-1-ブタノール(25g)のクロロホルム(125ml)溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボナート(61.2g)のクロロホルム(50ml)溶液を滴下した。室温にて、1時間攪拌した。氷冷下、トリエチルアミン(58.5ml)及びメタンスルホンクロリド(23.8ml)を順次滴下した。30分攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄

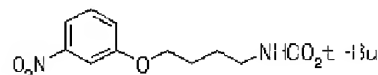
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物を主成分とする粗生成物(75g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300MHz) 1.44(s, 9H), 1.50-1.80(m, 4H), 3.02(s, 3H), 3.10-3.25(m, 2H), 4.26(t,  $J=6.2$ Hz, 2H), 4.61(brs, 1H).

#### 【0099】工程2

[4-(3-ニトロフェノキシ)ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル エステル

#### 【化66】



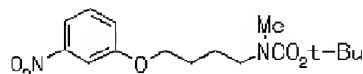
メタンスルホン酸 4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチル エステル(75g)のN, N-ジメチルホルムアミド(370ml)溶液に、3-ニトロフェノール(35.4g)及び炭酸カリウム(38.7g)を順次加え、20分間攪拌した。60℃にて12時間攪拌した後、室温にて水(約800ml)、ヘキサン(約50ml)、酢酸エチル(約10ml)を順次加えた。30分間攪拌した後、析出した固体を濾取した。水及びヘキサンにて洗浄し、乾燥することにより表題化合物(67.5g)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300MHz) 1.45(s, 9H), 1.65-1.90(m, 4H), 3.21(q,  $J=4.8$ Hz, 2H), 4.06(t,  $J=4.8$ Hz, 2H), 4.60(brs, 1H), 7.18-7.23(m, 1H), 7.41(t,  $J=6.1$ Hz, 1H), 7.71(t,  $J=1.7$ Hz, 1H), 7.70-7.90(m, 1H).

#### 【0100】工程3

メチル-[4-(3-ニトロフェノキシ)ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル エステル

#### 【化67】



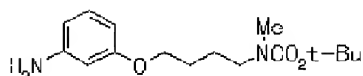
60%水素化ナトリウム(9.6g)のN, N-ジメチルホルムアミド(340ml)溶液に、0℃にて[4-(3-ニトロフェノキシ)ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル エステル(67.5g)、ヨウ化メチル(16.2ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液(約300ml)と氷水(約300g)の混合溶液に注いだ。ヘキサン：酢酸エチル=9：1の混合溶媒で抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄して、減圧濃縮することにより表題化合物を主成分とする粗生成物(74g)を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, 300MHz) 1.46(s, 9H), 1.68-1.84(m, 4H), 2.86(s, 3H), 3.30(t,  $J=5.1$ Hz, 2H), 4.06(t,  $J=4.6$ Hz, 2H), 7.18-7.23(m, 1H), 7.41(t,  $J=6.2$ Hz, 1H), 7.71(t,  $J=1.7$ Hz, 1H), 7.70-7.90(m, 1H).

#### 【0101】工程4

[4-(3-アミノフェノキシ)ブチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

## 【化68】



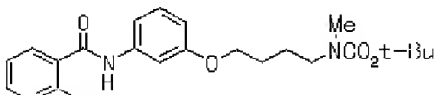
メチルー[4-(3-ニトロフェノキシ)ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル エステル(74g)のエタノール(370ml)溶液に10%パラジウム炭素(6.0g)を加え、水素雰囲気下(3kgf/cm<sup>2</sup>)にて、6時間撹拌した。セライトを用いて濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液と併せて減圧濃縮することにより表題化合物を主成分とする粗生成物(64g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, 300MHz) 1.45(s, 9H), 1.65-1.80(m, 4H), 2.85(s, 3H), 3.27(t, J=6.8Hz, 2H), 3.65(brs, 2H), 3.93(t, J=6.0Hz, 2H), 6.20-6.40(m, 3H), 7.04(t, J=8.1Hz, 1H).

## 【0102】工程5

[4-[3-[(2-メルカプトピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェノキシ]ブチル]ーメチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

## 【化69】



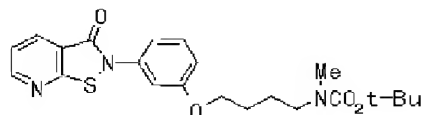
2-メルカプトニコチン酸(2.23g)のN, N-ジメチルホルムアミド(7ml)懸濁液に[4-(3-アミノフェノキシ)ブチル]ーメチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル(1.41g)のN, N-ジメチルホルムアミド(3.5ml)溶液、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(2.34g)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(2.76g)を順次加え、室温で1日間撹拌した。反応混合物中に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち減圧濃縮をした。残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=1：1~2：3)で処理することによって表題化合物(1.79g)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, 300MHz) 1.38(s, 9H), 1.60-1.70(m, 4H), 2.78(s, 3H), 3.22(t, J=5.1Hz, 2H), 3.99(t, J=4.4Hz, 2H), 6.70(dd, J=5.9, 1.7Hz, 1H), 7.08(dd, J=5.7, 4.6Hz, 1H), 7.15-7.20(m, 1H), 7.26(t, J=5.9Hz, 1H), 7.40-7.50(m, 1H), 8.02(dd, J=4.6, 1.4Hz, 1H), 8.53(dd, J=5.7, 1.4Hz, 1H), 12.91(s, 1H), 14.15(brs, 1H).

## 【0103】工程6

メチルー[4-[3-(3-オキソ-3H-イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル エステル

## 【化70】



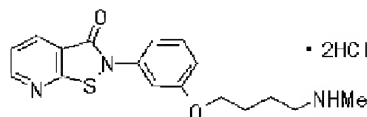
[4-[3-[(2-メルカプトピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェノキシ]ブチル]ーメチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル(57g)に0℃にてN-クロロコハク酸イミド(15.9g)を加えた。1時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(約600ml)に注いだ。15分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：アセトン=95：5)で処理し、酢酸エチルーヘキサンにより再結晶し、表題化合物(43g)を得た。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, 400MHz) 1.38(s, 9H), 1.60-1.75(m, 4H), 2.78(s, 3H), 3.22(t, J=6.9Hz, 2H), 4.05(t, J=6.2Hz, 2H), 6.40-7.00(m, 1H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.34(t, J=2.3Hz, 1H), 7.43(t, J=8.2Hz, 1H), 7.60(dd, J=7.9, 4.8Hz, 1H), 8.38(dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 8.92(dd, J=4.8, 1.7Hz, 1H).

## 【0104】工程7

2-[3-(4-メチルアミノブトキシ)フェニル]イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-オン 二塩酸塩

## 【化71】



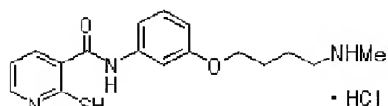
メチルー[4-[3-(3-オキソ-3H-イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ]ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル エステル(63.5g)の酢酸エチル(300ml)及びエタノール(300ml)の混合溶液に、4N塩化水素／酢酸エチル溶液(600ml)を滴下した。2時間撹拌後、析出した固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して粗生成物(59g)を得た。これをエタノール(620ml)に懸濁させ、撹拌下3時間還流した後、室温にて3時間撹拌した。固体を濾取し、エタノールで洗浄し、減圧乾燥することにより表題化合物(55g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, 400MHz) 1.75-1.90(m, 4H), 2.40-2.60(m, 3H), 2.80-3.00(m, 2H), 4.00-4.10(m, 2H), 6.90-7.10(m, 1H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.35(t, J=2.3Hz, 1H), 7.45(t, J=8.1Hz, 1H), 7.61(dd, J=7.9, 4.6Hz, 1H), 8.38(dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 8.93(dd, J=4.6, 1.5Hz, 1H), 9.06(brs, 2H). MS(ESI, 低分解能, m/z) 330

## 【0105】実施例4

2-メルカプト-N-[3-(4-メチルアミノブトキシ)フェニル]ニコチンアミド 塩酸塩

## 【化72】



[4-[(3-[(2-メルカプトピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェノキシ]ブチル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル(3.20g)のテトラヒドロフラン(32ml)及びエタノール(32ml)混合溶媒の懸濁液に4N 塩化水素/酢酸エチル(20ml)を加えた。室温で5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて室温で攪拌し、析出した固体を濾取して酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥することによって、粗生成物(2.80g)を得た。得られた粗生成物をイソプロパノール-水から再結晶することにより、表題化合物(1.90g)を得た。

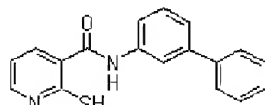
<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, 400MHz) 1.70-1.84(m, 4H), 2.54(t, 6.0Hz, 3H), 2.88-3.00(m, 2H), 3.93-4.06(m, 2H), 6.68-6.76(m, 1H), 7.05-7.20(m, 2H), 7.28(dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.47(dd, J=2.1, 2.1Hz, 1H), 8.00-8.08(m, 1H), 8.51(dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 8.72(brs, 2H), 12.90(s, 1H), 14.24(brs, 1H).

MS(APCI, 低分解能, m/z) 332

## 【0106】実施例5

N-ビフェニル-3-イル-2-メルカプトニコチンアミド

## 【化73】



2-メルカプトニコチン酸(549mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.50ml)懸濁液に3-アミノビフェニル(300mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(542mg)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(679mg)を順次加え、室温で1日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えた後、さらに水、ヘキサン及び酢酸エチルを加え40分間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後減圧乾燥することで表題化合物(290mg)を黄色固体として得た。

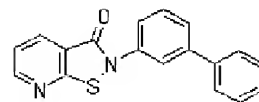
<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, 400MHz) 7.10(dd, J=7.6, 6.0Hz, 1H), 7.37-7.44(m, 2H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.63-7.70(m, 3H), 8.02(m, 1H), 8.03(dd, J=6.0, 2.0Hz, 1H), 8.55(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 12.99(s, 1H), 14.17(s, 1H).

MS(APCI, 低分解能, m/z) 305(M-1)

## 【0107】実施例6

2-ビフェニル-3-イルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-オン

## 【化74】



N-ビフェニル-3-イル-2-メルカプトニコチンアミド(15.8g)を塩化メチレン(158ml)に懸濁させ氷冷下攪拌した。反応懸濁液へN-クロロコハク酸イミド(6.90g)の塩化メチレン(158ml)溶液を1時間かけて滴下、その後さらに30分間攪拌した。反応懸濁液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で40分間攪拌した。反応混合液の有機層と水層を分液し、水層はさらにクロロホルムで抽出を行った。有機層を併せ、体積が約三分の一になるまで減圧濃縮した。この濃縮液をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=9:1)で処理することによって表題化合物の粗生成物(15.1g)を得た。得られた2-ビフェニル-3-イルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-オンの粗生成物(62.4g)の2-ブタノン(749ml)懸濁液を攪拌下加熱還流することで完全な溶液とした。反応液にヘプタン(499ml)を加え、攪拌下室温まで徐冷した。1晩静置した後析出した結晶を濾取、2-ブタノン-ヘプタン(1:1)、ヘプタンで順次洗浄し、その後乾燥することで表題化合物(51.9g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, 400MHz) 7.40-7.45(m, 1H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.61(dd, J=7.9, 4.5Hz, 1H), 7.63-7.66(m, 1H), 7.68-7.75(m, 4H), 8.01(dd, J=2.3, 1.7Hz, 1H), 8.40(dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 8.94(dd, J=4.5, 1.7Hz, 1H).

MS(ESI, 低分解能, m/z) 305(M+1)

融点 141.5~142.3°C

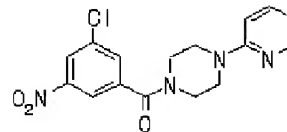
## 【0108】実施例7

N-[3-クロロ-5-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-2-メルカプトニコチンアミド 塩酸塩

## 工程1

(3-クロロ-5-ニトロフェニル)[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]メタノン

## 【化75】



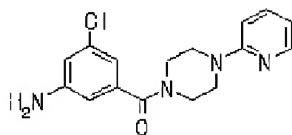
3-クロロ-5-ニトロ安息香酸(1.31g)、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン(1.27g)のN, N-ジメチルホルムアミド(6.60ml)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物及び塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.37g)を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をクロロホ

ルム-n-ヘキサンから再結晶させることによって、表題化合物(2.00g)を得た。

【0109】工程2

(3-アミノ-5-クロロフェニル) [4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] メタノン

【化76】

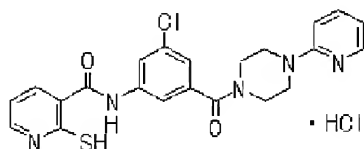


(5-クロロ-3-ニトロフェニル) [4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] メタノン(982mg)をテトラヒドロフラン(9.8ml)、メタノール(9.8ml)及び水(9.8ml)の混合溶媒に溶解させ、塩化アンモニウム(454mg)、鉄(474mg)を加えて加熱還流下6時間撹拌した。反応混合液を室温に戻した後セライトを用いて濾過し、クロロホルム及びテトラヒドロフランで洗浄した。濾液と洗浄液を併せ、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することで、表題化合物(897g)を得た。

【0110】工程3

N-[3-クロロ-5-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボニル] フェニル]-2-メルカプトニコチンアミド 塩酸塩

【化77】



2-メルカプトニコチン酸(793mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)懸濁液に(3-アミノ-5-クロロフェニル) [4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] メタノン(450mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(804mg)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド(953mg)を順次加え、室温下1日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間撹拌した。析出した固体を濾取し、ヘキサン：酢酸エチル(1:1)で洗った後、減圧乾燥することでN-[3-クロロ-5-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル) フェニル]-2-メルカプトニコチンアミド(513mg)を黄色固体として得た。得られた化合物(120mg)の酢酸エチル(1.2ml)懸濁液に4N塩化水素／酢酸エチル溶液(1.2ml)を滴下し、室温下2時間撹拌した。固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することで表題化合物(126mg)を得た。

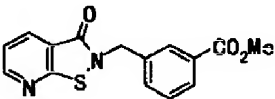
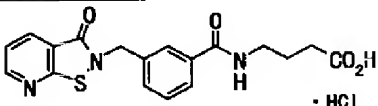
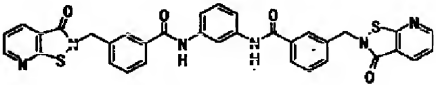
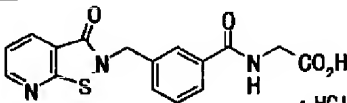
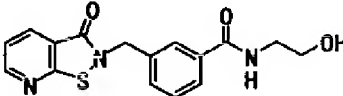
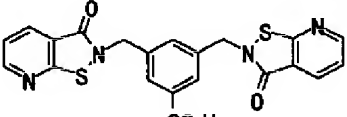
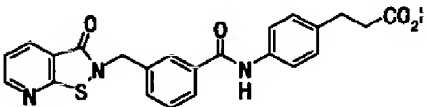
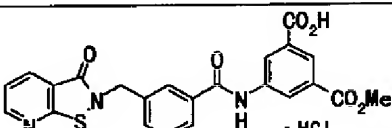
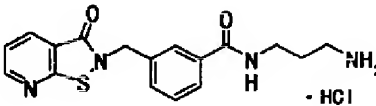
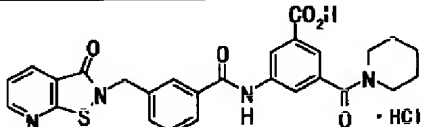
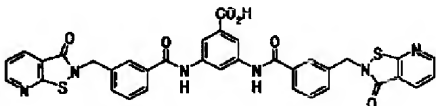
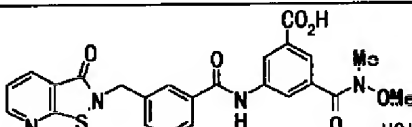
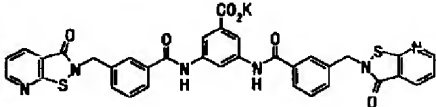
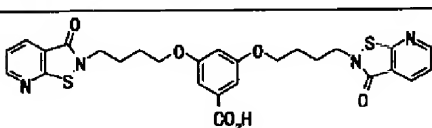
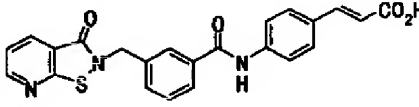
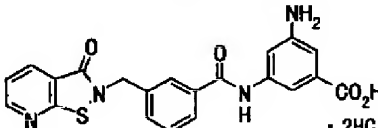
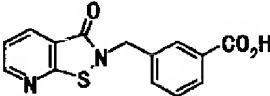
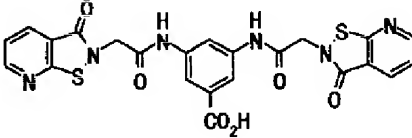
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, 300MHz) 3.45-3.94(m, 8H), 6.94(t, J=6.4Hz, 1H), 7.05-7.13(m, 1H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.68(t, J=1.9Hz, 1H), 7.92-8.10(m, 4H), 8.43(dd, J=7.6, 1.9Hz, 1H), 12.95(s, 1H), 14.24(brs, 1H).

MS (ESI, 低分解能, m/z) 454

【0111】実施例1～7と同様にして以下の化合物を合成した。

【表1】

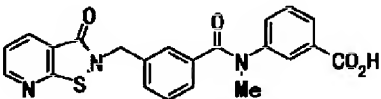
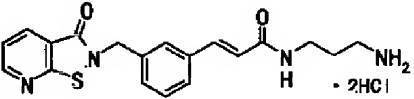
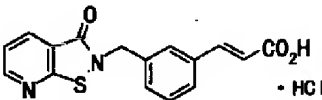
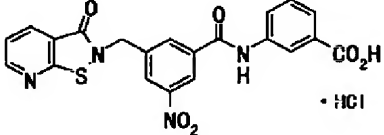
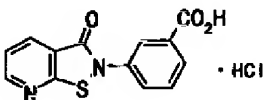
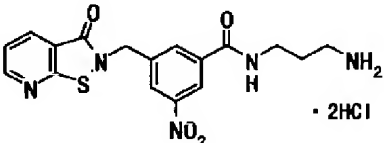
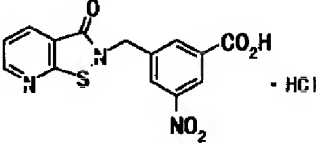
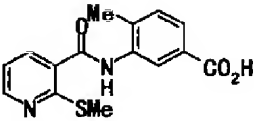
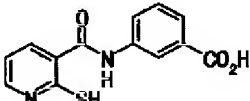
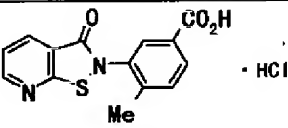
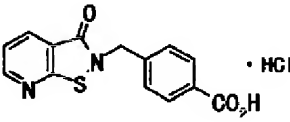
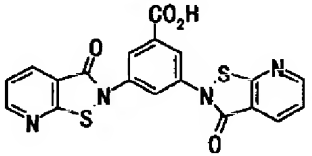
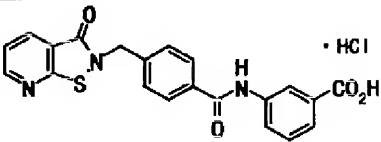
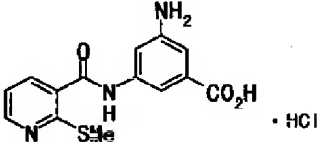
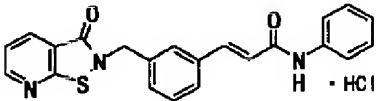
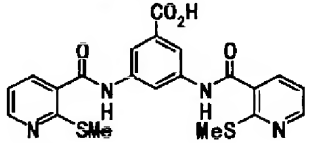
表 1

	 · HCl
	 · HCl
	 CO <sub>2</sub> H
	 · HCl
	 · HCl
	 · HCl
	 CO <sub>2</sub> H
	 · 2HCl
	 CO <sub>2</sub> H

【0112】

【表2】

表 2

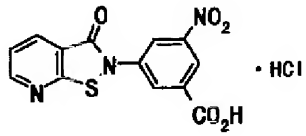
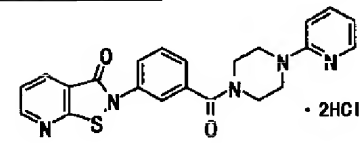
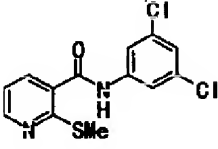
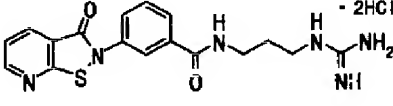
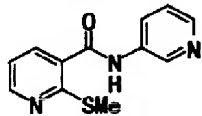
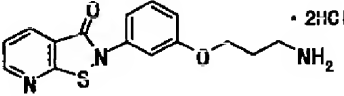
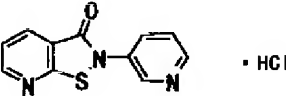
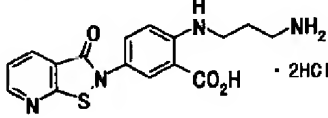
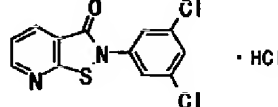

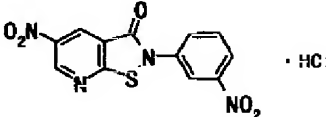
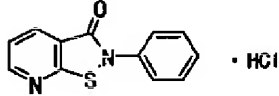
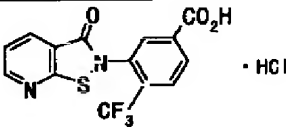
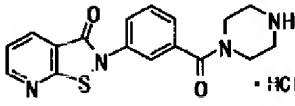
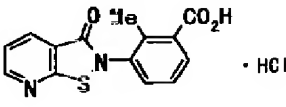
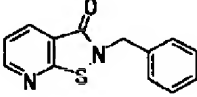
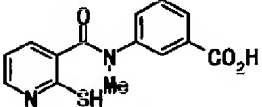
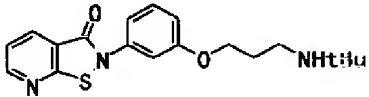
	
	
	
	
	
	
	
	

【0113】

【表3】



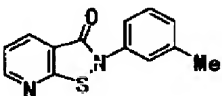
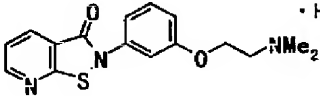
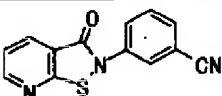
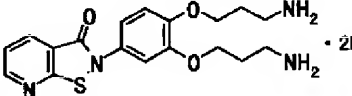
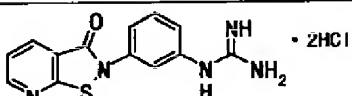
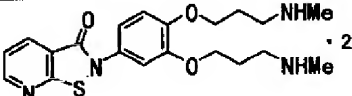
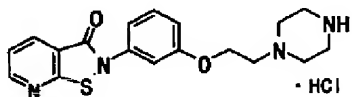
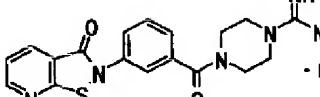
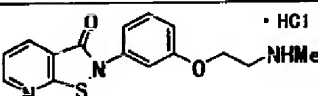
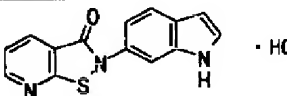
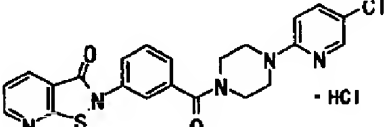
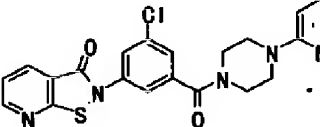
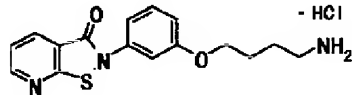
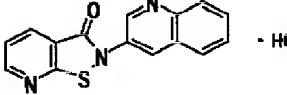
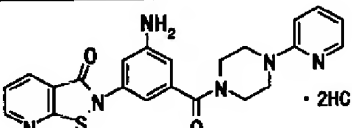
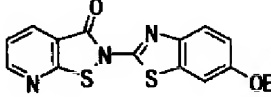
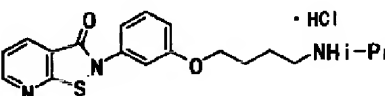
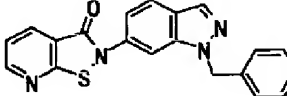
表 3

 · HCl	 · 2HCl
 · HCl	 · 2HCl
 · HCl	 · 2HCl
 · HCl	 · 2HCl
 · HCl	 · 2HCl
 · HCl	 · HCl
 · HCl	 · HCl
 · HCl	
 · HCl	 · 3HCl

【0114】

【表4】

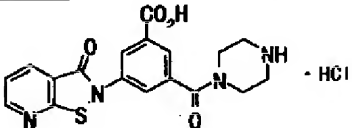
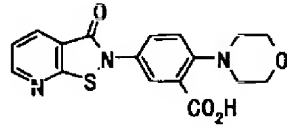
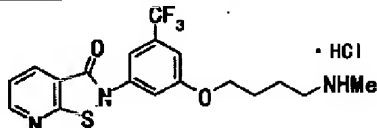
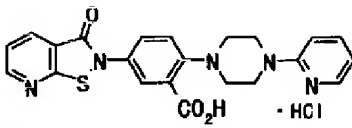
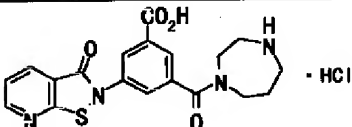
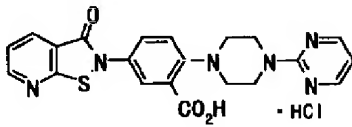
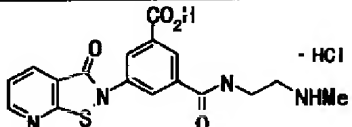
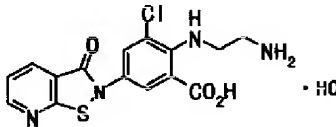
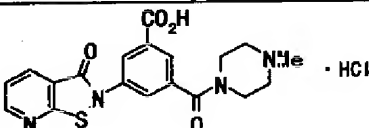
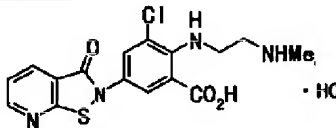
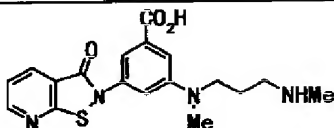
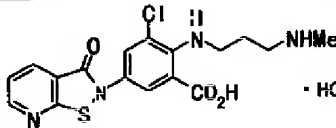
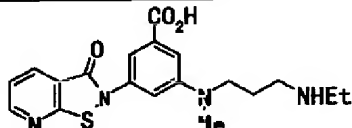
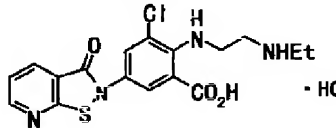
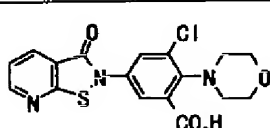
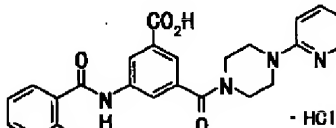
表 4

	 · HCl
	 · 2HCl
 · 2HCl	 · 2HCl
 · HCl	 · HCl
 · HCl	 · HCl
 · HCl	 · HCl
 · HCl	 · HCl
 · 2HCl	
 · HCl	

【0115】

【表5】

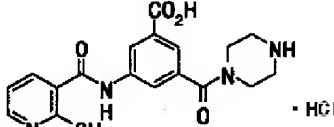
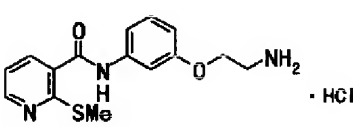
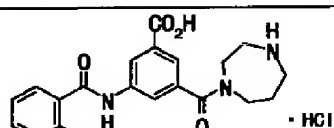
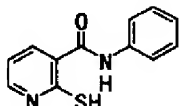
表 5

【0116】

【表6】

表 6

【0117】〔試験例〕次に、本発明化合物の生物活性について、試験した。

試験例 1  
HCP阻害活性の測定

GST融合HCP蛋白 (upstate社) のGSTをグルタチオンを用いて切断し、FPLCで精製した。96穴EIAフラットプレート (三光純薬社) に、ジメチルスルホキシドで種々の濃度に希釈した被験化合物を1  $\mu$  l / well 添加した (ジメチルスルホキシドの終濃度は1%)。50mM酢酸ナトリウム (pH5.5) アッセイ緩衝液を80  $\mu$  l / well 添加した後、基質としてp-ニトロフェニルホスフェート (pNPP、sigma社) を蒸留水で50mMに調製したものを10  $\mu$  l / well 添加した (pNPPの終濃度は5mM)。次いで、上記アッセイ緩衝液で300 ng / ml に希釈したHCP酵素液を10  $\mu$  l / well 添加、ブランクウェルには上記アッセイ緩衝液を10  $\mu$  l / well 添加した。37℃で20分間反応させた後、反応停止液として0.4M水酸化ナトリウム水溶液を100  $\mu$  l / well 添加した。反応停止後、各ウェルの405 nmの吸光度を測定した。各ウェル値からブランクウェル値を引いた値をその被験化合物濃度の値とし、コントロール (1%ジメチルスルホキシド) 値からの吸光度減少量を計算し、用量阻害曲線から被験化合物の50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。表7にその結果を示した。

#### 【0118】試験例2

##### Syp阻害活性の測定

GST-Sypプラスミドをトランスフェクトした大腸菌にて、GST-Sypを大量発現させた。GST部位をトロンピンにて切断後FPLCで精製した。96穴EIAフラットプレート (三光純薬社) にジメチルスルホキシドで種々の濃度に希釈した被験化合物を1  $\mu$  l / well 添加した (ジメチルスルホキシドの終濃度は1%)。50mM酢酸ナトリウム (pH5.5) アッセイ緩衝液を80  $\mu$  l / well 添加した後、基質として10mM pNPP (sigma社) を10  $\mu$  l / well 添加した (pNPPの終濃度は1mM)。次いで、上記アッセイ緩衝液で300 ng / ml に希釈したSyp酵素液を10  $\mu$  l / well 添加、ブランクウェルには上記アッセイ緩衝液を10  $\mu$  l / well 添加した。37℃で20分間反応させた後、反応停止液として0.4M水酸化ナトリウム水溶液を100  $\mu$  l / well 添加した。反応停止後、各ウェルの405 nm吸光度を測定し

表8

被験化合物	0.1 $\mu$ M	0.3 $\mu$ M	1.0 $\mu$ M	3.0 $\mu$ M	10 $\mu$ M
実施例1	1.10	1.04	1.13	1.33	1.74
実施例3	0.95	0.91	0.97	1.21	2.08

表8から明らかな通り、本発明化合物はUT-7/EPO細胞数を増加させた。

#### 【0122】試験例4

##### マウス脱血モデル

動物は雄性Ba1b/cマウス (7~9週齢、日本SLC社) を用いた。27Gの注射針を1mLシリンジに装着し、10,000Uヘパリンナトリウム液 (ウェル

た。各ウェル値からブランクウェル値を引いた値をその被験化合物濃度の値とし、コントロール (1%ジメチルスルホキシド) 値からの吸光度減少量を計算し、用量阻害曲線から被験化合物の50%阻害活性濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。表7にその結果を示した。

#### 【0119】

##### 【表7】

表7

被験化合物	HCP阻害活性 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Syp阻害活性 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
実施例1	0.23	7.66
実施例3	0.24	10
実施例6	0.20	2.21

表7から明らかな通り、本発明化合物はHCPを選択的に阻害した。

#### 【0120】試験例3

##### UT-7/EPO細胞増殖促進作用

IMDM (10%FCS、1%P/S、サイトカインフリー) 培地 (I) を用い、UT-7/EPO細胞を37℃にて終夜培養した。被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、終濃度の1,000倍濃度のジメチルスルホキシド希釈系列を作成した。それをIMDM (0.1%FCS、1%P/S、サイトカインフリー) 培地 (II) で100倍希釈した (終濃度の10倍)。Starvationを行った細胞を回収し、培地 (II) で細胞を3回洗浄した後、セルカウントを行い6.25  $\times$  10<sup>4</sup>細胞 / mlの細胞懸濁液 [培地 (II)] を作成した。細胞懸濁液を80  $\mu$  l / well で添加し (最終5.0  $\times$  10<sup>3</sup>細胞 / well)、被験化合物希釈系列を10  $\mu$  l / well 添加した (終濃度0.1~10  $\mu$  M)。EPO (エスポー3000、三共製薬社、1,500 IU / ml) を10  $\mu$  l / well 添加 (終濃度0.01 IU / ml) して、37℃で3日間培養した。WST-1を10  $\mu$  l / well 添加し、37℃で2時間放置後、450~650 nmの吸光度を測定した。この測定値より検量線を作成し細胞数を求めた。被験化合物非存在下の細胞数に対する各被験化合物存在下の細胞数の比率を算出した。表8にその結果を示した。

#### 【0121】

##### 【表8】

aid社) にてシリンジをリンスした。上記シリンジを用いてすべてのマウスより体重の1.3%相当の血液を心臓より採血した。これは循環血流量がおおよそ65 ml / kgであるため、体重の1.3%が循環赤血球数の20%である。従って、約20%貧血に相当する。採血翌日に生存する全マウスの眼窩静脈叢より50  $\mu$  l 採血した。希釈液 (セルバック (登録商標)、Sysmex社)、シア

ン化カリウム(クイックライザー(登録商標)、東亜医用電子社)を使用した。正常マウスの赤血球値が $1,000 \times 10^4$ 細胞/ $\mu$ lであるため、約20%の貧血状態となった $750 \sim 850 \times 10^4$ 細胞/ $\mu$ lの動物を脱血成功とし、選択した。選択した動物の平均値に近い赤血球値を示した動物から80匹を採用動物とした。被験化合物の0.5%MC懸濁液を $1 \sim 10$ mg/ $10$ ml/kgの用量で、脱血後1～4日間1日1回経口投与した。Vehicle群には0.5%MC溶液を $10$ ml/kg

の用量で、脱血後1～4日間1日1回経口投与し、陽性対照群にはEPO(エスポー3000、三共製薬社、 $1,500$ IU/ml)を $1,000$ IU/ $10$ ml/kgの用量で脱血後1～4日間1日1回皮下投与した。心採血翌日および4、5日後にすべての動物の眼底から $50 \mu$ l採血し、赤血球数をカウントした。表9にその結果を示した。

【0123】

【表9】

表9

被験化合物	赤血球数 ( $\times 10^4 / \mu$ l)				
	Vehicle	1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg	EP01000U/kg
実施例1	837.25	865.63	873.88	881.00	963.38
実施例3	833.13	867.63	890.25	886.13	986.25
実施例6	841.38	882.38	879.38	901.25	960.25

表9から明らかな通り、本発明化合物はマウス脱血モデルにおいて赤血球数を増加させた。

【0124】

【発明の効果】本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物は、上記試験例からも明らかな通り、優れたHCP

阻害作用、血球増多作用を有する。従って、これら化合物は優れた血球増多剤、特に失血後の血球増多剤、制癌剤投与後の骨髓抑制回復剤、MDS治療剤、再生不良性貧血治療剤、腎性貧血治療剤及び骨髓、末梢血、臍帯血移植時の血球増多剤となることが期待される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K 31/551		A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 7/06		A 6 1 P 7/06	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	
513/04	3 4 3	513/04	3 4 3

(72)発明者 小笠原 宏幸  
大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA47 CA02 CA58  
CB04 CB08 DA01  
4C063 AA03 BB09 CC34 DD12 EE01  
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE12  
FF07 GG07 HH02  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC50  
CB26 GA07 GA08 MA01 MA04  
NA14 ZA51 ZA55 ZC20